

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N^o

732

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie-Joseph-Edmond-André GAZEL

Né le 22 juillet 1908, à Clermont-Ferrand
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne de l'Hôpital intercommunal de Montfermeil

MALADIE DE NICOLAS-FAVRE

ET

RÉACTION DE FREI

Président : M. GUGEROT, Professeur.

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie-Joseph-Edmond-André GAZEL

Né le 22 juillet 1908, à Clermont-Ferrand

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne de l'Hôpital intercommunal de Montfermeil

MALADIE DE NICOLAS-FAVRE

ET

RÉACTION DE FREI

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1936

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 Justin BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SÉZARY.			
MM.	Clinique obstétricale.		
ÉCALLE.			
GUÉNIOT.			
LE LORIER.			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT	agrége ... Éducation physiqu
LEDOUX-LEBARD	 Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	 Puériculture.
RUPPE	 Stomatologie.



Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Faible témoignage de ma bien vive
affection et de ma très profonde reconnaissance.*

A MA FIANCÉE

A MES FRÈRES ET A MA SOEUR

A LA MÉMOIRE DE MES ANCÊTRES
MATERNELS

*Qui depuis trois siècles exercent l'art
médical.*

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-ONCLE
LE DOCTEUR ALBERT ORTAL

Médecin en chef de la Marine
Officier de la Légion d'honneur

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE
LE DOCTEUR ETIENNE ORTAL DE LAGARDE

Ancien médecin militaire
Médecin consultant à Albi
Chevalier de la Légion d'honneur

A MON ONCLE LE DOCTEUR JULES ORTAL

Ancien interne des Hôpitaux de Nantes
Ancien chirurgien de l'Hôpital civil de Cherbourg
Médecin consultant à Salies-de-Béarn

*A qui je dois tant, modeste témoignage
de ma vive reconnaissance.*

A MES ONCLES ET A MES TANTES

A MES COUSINS

MEIS ET AMICIS

A M. LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu me faire le très grand
honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A M. LE DOCTEUR TZANCK

Médecin de l'Hôpital Broca
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui m'a inspiré ce travail et guidé de
ses conseils, en témoignage de ma respec-
tueuse et bien vive gratitude.*

A MES MAÎTRES
DES HÔPITAUX DE PARIS
ET DE L'HÔPITAL INTERCOMMUNAL DE MONTFERMEIL

Stage et Externat :

M. LE PROFESSEUR FERNAND WIDAL (*in memoriam*)
M. LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*)
M. LE PROFESSEUR HARVIER
M. LE DOCTEUR SAINTON
M. LE DOCTEUR CHIFOLIAU
M. LE DOCTEUR JEAN HALLÉ
M. LE DOCTEUR APERT
M. LE DOCTEUR CHEVRIER
M. LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN CATHALA

Internat :

M. LE DOCTEUR LASCAUX A. I. H. P.

AU DOCTEUR PIERRE CLÉNET

Ancien interne des Hôpitaux de Nantes
Médecin consultant à Cugand

AU DOCTEUR MAURICE CLÉNET

Ancien externe des Hôpitaux de Bordeaux

Médecin de la Marine

A JEAN BOYER

Interne des Hôpitaux de Paris

*Dont les conseils m'ont été d'un si grand
profit.*

A MES CAMARADES D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT

A MES AMIS

MALADIE DE NICOLAS-FAVRE ET RÉACTION DE FREI

Aperçu général sur la maladie de Nicolas-Favre.

C'est une affection dont le caractère vénérien est actuellement admis par un très grand nombre d'auteurs.

C'est dans sa forme primitivement décrite par Nicolas et Favre, en 1913, une affection caractérisée par une adénopathie inguinale qui atteint le plus souvent le sexe masculin.

Cette adénopathie est formée de ganglions qui apparaissent d'une manière insidieuse et qui augmentent peu à peu de volume, d'abord isolément.

En 2 ou 3 semaines l'adénite atteint le volume d'un œuf ou d'une petite mandarine. C'est alors que les ganglions sont réunis en une masse bosselée, ayant une certaine dureté élastique, mal limitée et sur laquelle on commence à ne plus pouvoir mobiliser la peau.

A cette masse superficielle correspond une masse profonde au-dessus de l'arcade crurale, formant corps avec l'autre et se mobilisant en bloc.

Au bout de quelques semaines la peau rougit, se

violace ; l'état général peut être un peu touché. Il peut apparaître de la fièvre, 37°5-38°.

Quelquefois, on sent une certaine fluctuation, mais ce symptôme est très inconstant. Il se fait une série de foyers de suppuration, formant un véritable clavier de petits abcès peu profonds, mais nombreux, aux ouvertures punctiformes.

Ces abcès donnent issue à une sérosité visqueuse et claire.

A ce moment l'aspect de l'aïne est caractéristique. Avec sa couleur rouge violacé, avec ses multiples petits foyers de suppuration, c'est l'aspect typique « en pomme d'arrosoir » de la maladie de Nicolas-Favre.

Souvent cette adénopathie inguinale est bilatérale ; quelquefois les deux adénopathies sont contemporaines, mais le plus souvent il s'agit d'une sorte d'adénopathie « à bascule » : le côté opposé est envahi au moment où l'adénopathie primitive est en voie de guérison.

Les ganglions inguinaux profonds ne suppurent jamais.

Mais l'affection ne consiste pas seulement en une adénopathie. Dans la moitié des cas, on trouvera l'existence d'un micro-chancrè d'inoculation. Ce micro-chancrè peut précéder l'adénopathie et même avoir disparu au moment où elle apparaît. Il est souvent contemporain et exceptionnellement postérieur. On pourra parfois faire préciser au malade la notion d'un contact vénérien, une ou deux semaines avant l'apparition de ce chancrè.

Typiquement, il est de très petite taille, une tête

d'épingle ; il est souple ; sa surface est rosée ou grise ; il ne laisse pas de cicatrice. Mais, en réalité, on a décrit de nombreux aspects.

Enfin, le plus souvent, il est passé inaperçu, ou n'a pas attiré l'attention du malade.

La maladie de Nicolas-Favre est une affection qui évolue avec une extrême lenteur.

En quelques semaines, mais bien plutôt en quelques mois, les phénomènes inflammatoires s'éteignent graduellement. la peau reprend une coloration plus normale, l'adénopathie s'affaisse et s'assèche. Puis il se forme une cicatrice fibreuse, épaisse, profonde chéloïdienne, qui peut gêner considérablement le malade.

Historique.

Cette affection n'est pas récente, mais n'est bien connue que depuis peu. Son domaine s'élargit chaque jour.

Avant 1913, elle a été l'objet de descriptions éparses :

Chassaignac et Velpeau l'ont décrite sous le nom de suppuration intra-ganglionnaire.

Rollet et Trousseau ont décrit une adénite chez les créoles de la Réunion, qui ressemble beaucoup à la maladie de Nicolas-Favre.

Nélaton a décrit une adénite souple subaiguë à foyers intra-ganglionnaires. C'est dans la *Semaine médicale*, en 1890, qu'il donna, le premier, une description du bubon d'emblée et le considéra comme non tuberculeux.

Auparavant d'ailleurs, les médecins coloniaux ont décrit des affections analogues :

Jouet en Cochinchine en 1882.

Guérin, en 1883-1884, signale 6 cas de bubon de l'aîne survenus chez des matelots du stationnaire « Hamelin », au Tonkin.

Ruge, en 1888-1889, constata l'existence de la maladie à Zanzibar.

Lesueur-Florent à Madagascar, Godding aux Indes Anglaises, Centlic à Hong-Kong, Nagel dans l'Est Africain, Blanc en Chine, Schenbe au Japon.

Puis la maladie commence à être connue dans tous les pays exotiques et même en France.

En 1913, Nicolas, Favre et Durand, dans une communication à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, décrivirent l'adénite inguinale, à laquelle on a donné leur nom, sous le terme de lymphogranulomatose inguinale subaiguë à foyers purulents intraganglionnaires.

Ils la considéraient déjà comme une quatrième maladie vénérienne, à porte d'entrée minime, parfois semblant inexistante.

Depuis, la maladie de Nicolas-Favre a connu une fortune sans cesse grandissante. Les travaux se multiplient, tant en France qu'à l'étranger :

Citons pour mémoire les travaux déjà anciens de Lejars, Pigeon et Tanton, Marion et Gandy.

On a proposé des termes nouveaux : Bory propose le terme d'ulcère simple adénogène des parties génitales, Ravaut, Boulin, Rateau l'appellent : poradéno-lymphite suppurée bénigne, à forme septicémique. Noël Fiessinger propose le terme de poradénite ;

Nicolas et Favre celui d'ulcère vénérien adénogène.

En 1925, Frei découvre sa réaction. C'est alors que l'on se mit à parler, de plus en plus, de la maladie de Nicolas-Favre.

Peu à peu, d'ailleurs, son domaine s'étendit et actuellement on ne conçoit plus la maladie de Nicolas-Favre comme une lymphogranulomatose inguinale isolée, mais bien comme une affection plus étendue, embrassant un domaine plus large, où l'on distingue des formes cervicales, axillaires et surtout

des formes particulièrement fréquentes chez la femme : les formes génitales et anorectales.

En effet, peu à peu, on s'aperçut que le sexe féminin n'était pas indemne de cette affection comme on l'avait cru longtemps, mais que celle-ci, prenant plus volontiers chez la femme des caractères différents, c'est dans ces cas que la réaction de Frei a pris toute son importance.

La réaction de Frei. Historique.

En 1925, Frei, professeur à Breslau, a le premier l'idée d'injecter, dans le derme des sujets atteints de la maladie de Nicolas-Favre, du pus lymphogranulomateux stérilisé et dilué.

Il publia le résultat de ses recherches dans la *Klinische Wochenschrift* sous ce titre : « Une nouvelle réaction cutanée dans la lymphogranulomatose inguinale. »

Il raconte comment il ponctionna un foyer ramolli de l'adénopathie, en retira du pus, qui fut dilué dix fois dans du sérum physiologique, puis tyndallisé, et enfin injecté à la dose de 0 cmc. 01 dans le derme d'un bras.

Il opéra sur 6 sujets, 3 malades et 3 sujets témoins, obtint au début la même réaction pour les 6 sujets, mais après 24 heures vit des différences notables :

Les 3 sujets témoins ne présentaient plus de réaction, par contre les 3 sujets atteints de maladie de Nicolas-Favre avérée présentaient une papule inflammatoire de $\frac{3}{4}$ à 1 cm. de diamètre.

Il en conclut à la présence dans le pus de lymphogranulomatose d'une substance spécifique, capable de donner une réaction, chez les malades atteints de cette affection, analogue à celle de la tuberculine chez les tuberculeux.

Par la suite, et dès 1926, Dind proposa un antigène provenant d'un filtrat de ganglion broyé. Puis Hellerström et Jersild à l'étranger, Nicolas, Ravaut et ses élèves, Sézary et ses élèves ont contribué à en préciser la technique et à en fixer la valeur.

En 1930, Hellerström et Wassen dans une communication font part de leurs travaux : ils inoculent dans le cerveau d'un singe des parcelles de ganglions de lymphogranulomateux broyés et obtiennent au bout de 14 jours une encéphalite mortelle. Le cerveau de l'animal mort, broyé et stérilisé, peut servir d'antigène.

Ravaut et Levaditi ont repris et développé ces travaux et ont montré que si le virus lymphogranulomateux ne pouvait être mis en évidence, il avait son autonomie biologiquement démontrée. Ils ont réussi à transmettre la maladie à la souris, au cobaye et au chat.

Dans la plupart de leurs expériences, ils se sont servis d'antigène simien.

Signalons l'hémo-réaction proposée par Ravaut et ses collaborateurs, dont on trouvera une mise au point dans la thèse de Maisler (Paris, 1933). On utilise un antigène simien que l'on introduit par voie veineuse après l'avoir dilué. On obtient un petit malaise précoce et une réaction intense qui débute entre la 10^e et 18^e heure. La température s'élève jusqu'à 39° ou 40° et dure de 12 à 48 heures.

Elle marche, en général, de pair avec la réaction cutanée, et lorsque celle-ci n'est pas positive, elle peut la réveiller.

Tout autre, au contraire, est la méthode préconisée

par Reiss, qui publiait en Allemagne, dans les *Archives de Syphilologie et Dermatologie*, en février 1933, le résultat de certaines observations.

Il aurait constaté que le sang des individus atteints de lymphogranulomatose inguinale, prélevé au cours du 2^e et du 3^e septénaire, a des propriétés antigéniques et qu'il donne des réactions identiques à celle de l'antigène de Frei.

Le sérum préalablement additionné d'une solution phéniquée à 0,5 % doit être injecté dans le derme à la dose de 0,1 cmc. La réaction se produit au bout de 48 heures et dure 8 à 10 jours. Dans les six cas observés, ces réactions se seraient montrées parfaitement spécifiques.

Il n'en serait plus de même si l'on se servait du sérum de convalescent. A cette période, d'après Reiss, il paraît contenir des anticorps spécifiques ; additionné à l'antigène de Frei, il neutralise ses propriétés antigéniques.

De nouveau, le 15 septembre 1934, Reiss propose le sérum de malade comme antigène dans *Dermatologische Wochenschrift*. Il propose d'ailleurs, comme plus actif que le sérum, ou même que l'antigène de Frei, le mélange antigène plus sérum.

En France, la valeur de ces nouvelles réactions n'a pas été confirmée. Des expériences, entreprises par le Dr Tzanck et ses élèves sur des malades et des témoins sûrs, ont montré, au contraire, que le sérum de malades atteints de lymphogranulomatose ne semble avoir aucune valeur antigénique et que le mélange sérum plus antigène de Frei donne une réaction moins intense que l'antigène de Frei seul.

Technique de la réaction de Frei.

L'antigène au pus lymphogranulomateux sera prélevé aseptiquement avec une grosse aiguille, car le liquide est très visqueux, dans un bubon ramolli, mais non ouvert pour éviter un pus infecté secondairement.

Une chose importante est de ponctionner plusieurs malades dont on mélangera tous les pus, car ils n'ont pas tous le même pouvoir antigénique. On répartit ensuite ce mélange de pus en ampoules de 1 cmc. chacune, que l'on ferme à la lampe et que l'on tyn-dallise ensuite (3 passages successifs d'une demi-heure chacun, à la température de 60°, séparés par des séjours de 24 heures à la glacière).

Les ampoules peuvent être ensuite conservées dans la glacière, entre quatre et six mois.

On ne les conservera pas plus longtemps, car leur pouvoir antigénique s'affaiblit.

Avant l'usage, on le diluera au 1/5 ou au 1/10, car pur, il donnerait de trop fortes réactions, et on vérifiera que le contenu de l'ampoule est bien stérile en l'enseménçant chaque fois.

Pour apprécier l'activité et la spécificité de l'antigène, il faudra pratiquer une intradermoréaction :

- 1° Chez les malades atteints de lymphogranulomatose, qui ont donné des réactions positives avec un antigène antérieurement éprouvé ;

2^o Chez des porteurs de bubons chancreux et chez des témoins divers.

Un bon antigène doit donner un résultat positif dans le premier cas, négatif dans les deux autres.

Certains tendent à employer l'antigène simien de M. Levaditi. Il semble que les réactions soient semblables et que cet antigène se comporte absolument comme un antigène humain. Dans le Service de M. le Dr Tzanck, à l'hôpital Broca, nous avons expérimenté cet antigène; qui a toujours donné des résultats parallèles à l'antigène de Frei préparé de souche sûre. Nous en avons été très satisfait.

Chose capitale : que l'antigène soit humain ou simien, on l'injectera avec une seringue de Barthélemy neuve ou ne servant qu'à cet usage et stérilisée isolément par ébullition. Si on ne prend ces précautions, on risque de fausser les réactions. En effet, on a constaté que le pouvoir antigénique n'était pas complètement supprimé par l'ébullition, aussi faut-il insister sur le fait de se servir de seringues réservées à cet usage et stérilisées isolément.

L'injection se fera dans le derme de la face interne du bras, ou à la face antérieure de l'avant-bras, ou même à la cuisse, chez certains sujets. La dose sera de 2/10 de cmc! de pus dilué. Il se forme une petite boule d'œdème, dont on dessinera immédiatement les limites à l'aide d'un crayon dermatographique.

La préparation du test n'est pas terminée : il faudra aussi avoir des « témoins » :

On injectera dans le derme, à l'autre bras ou au voisinage, de l'injection de Frei, ou ailleurs un corps

riche en albumines étrangères : l'Hémostyl, le Dmelcos, les sérums animaux, la lymphe vaccinale sont excellents. Le Dr Tzanck et ses élèves se servent de pus de chancre mou, voisin du pus lymphogranulomateux par l'origine et la préparation. Dans toutes nos expériences, ce témoin nous a paru excellent.

Les résultats seront appréciés dans les heures qui suivent, puis dans les jours suivants, pendant une semaine.

On ne tiendra pas compte de la réaction précoce : petite papule ortiée qui dure de quelques minutes à quelques heures. Elle paraît due aux albumines de l'antigène.

La réaction tardive est seule à retenir, elle se fera au bout de 48 heures et au mieux le quatrième jour.

C'est d'abord une petite papule inflammatoire, qui atteint en un à deux jours les dimensions d'une lentille.

Elle est rouge, surélevée, indurée, légèrement sensible à la pression et surtout elle est palpable, c'est un petit nodule enchâssé dans le derme ; elle est très durable, persistant 8, 10 et même 15 jours.

Elle laisse derrière elle une petite desquamation locale et parfois une petite tache pigmentaire transitoire.

A côté de cette réaction papuleuse typique, la plus courante, il existe un certain nombre de variétés papulo-vésiculeuses, même papulo-pustuleuses. Dans quelques rares cas, la réaction est encore plus vive et arrive à former un véritable et minuscule petit abcès amicrobien.

En résumé, on dit que la réaction est positive

lorsqu'on a, au quatrième jour, une maculo-papule rouge, saillante, palpable, persistante. Si on obtient seulement, au quatrième jour, une macule simple, sans infiltration, disparaissant dès le lendemain, la réaction doit être considérée comme douteuse. Si, au bout de cinq jours, il n'est rien apparu à l'endroit de l'intradermoréaction, la réaction de Frei est négative.

Il semble que l'allergie demande un certain temps pour se constituer (Hellerström, Sézary et Lenègre, Ravaut). La réaction de Frei est positive, en général, quinze jours ou trois semaines après le début de la maladie ; parfois, elle n'apparaît qu'au bout d'un mois et demi. Mais elle dure très longtemps, on peut dire qu'elle est pratiquement indéfinie, puisque Nicolau et Bauciu ont obtenu des réactions rétrospectives positives sept ans et vingt-deux ans après la maladie.

De la valeur de la réaction de Frei d'après l'ensemble des opinions émises.

C'est en 1925 que Frei publiait dans la *Klinische Wochenschrift* (Neu skin test in inguinal Lymphogranuloma) 8 cas de lymphogranulomatose inguinale en évolution et 1 cas guéri, et tous avec réaction à son antigène.

En 1927 dans un nouvel article de la *Klinische Wochenschrift* (Beitrag zur Spezifität des Lymphogranuloma in inguinal Reaktion), il précisait la valeur de sa réaction et montrait son utilité dans les cas douteux d'adénopathie inguinale.

Hellerström montrait que la réaction était négative chez de nombreux sujets de contrôle. Il avait pris à dessein des bubons chancrelleux et des bubons pestueux.

Dind, Kitchewatz de Belgrade, constataient que la réaction de Frei était toujours positive dans un certain nombre d'observations de lymphogranulomatose typique.

Parlant de la difficulté du diagnostic dans la maladie de Nicolas-Favre, Kitchewatz, en 1928, émet l'avis suivant :

« On peut espérer qu'avec l'intradermoréaction de Frei, nous pourrons avoir un moyen ayant une valeur diagnostique. »

Et il concluait :

« Les conclusions de l'expérimentation seraient que la réaction intradermique exécutée avec l'antigène de Frei, obtenu par ponction de tuméfaction, se montre spécifique chez les malades atteints de poradénite. »

En 1930, Nicolas et Favre publient un certain nombre d'observations et donnent les conclusions suivantes :

« En résumé, l'intradermoréaction de Frei à l'antigène glyciné a été positive chez 13 malades sur 14 atteints de lymphogranulomatose inguinale et négative chez tous les autres sujets de contrôle. »

« L'antigène du type Frei a été employé dans 6 cas de lymphogranulomatose inguinale typique, la réaction (pratiquée chez 4 de ces malades avec des antigènes différents) a été positive 6 fois. »

De son côté Nicalau écrit :

« La réaction de Frei constitue un moyen de diagnostic biologique des plus sûrs qui permet de différencier de façon précoce, infaillible, la maladie de Nicolas-Favre de toutes les autres affections avec lesquelles on peut si facilement la confondre. »

En 1932, Sézary et Lenègre publient dans la *Presse Médicale* (14 décembre 1932) un article très documenté et très probant. Leur expérimentation porta sur 106 malades, dont 41 lymphogranulomateux, chez lesquels ils firent 226 intradermoréactions.

Chez 41 lymphogranulomateux, elle ne fut négative qu'une seule fois. Dans 2 cas, on dut répéter la réaction, qui ne fut positive que le 35^e et le 40^e jours de la maladie.

Par ailleurs ils injectaient 63 malades témoins, indemnes de la maladie de Nicolas-Favre. La réaction

ne fut positive que 2 fois, mais l'un de ces malades avait présenté 4 ans auparavant une adénopathie inguinale suppurée. L'autre, une jeune femme apparemment indemne, avait son mari hospitalisé pour une maladie de Nicolas-Favre.

Sézary et Lenègre concluent en admettant la valeur « considérable » et « pathognomonique » de la réaction de Frei.

Vers cette époque, Bizzozero déclare lui aussi : « Les expériences faites dans notre clinique démontrent la spécificité de la réaction de Frei. »

Frei, en octobre 1932, affirme de nouveau la spécificité de sa réaction. « Zur Spezifität des Lymphogranuloma Reaktion » (Leipzig, 22 octobre 1932. *Dermat. Wochenschrift*).

Nicolau et Bauciu publient de leur côté 86 observations, dont 38 portent sur une maladie de Nicolas-Favre évidente avec réaction de Frei positive et 48 malades divers où la réaction se montra négative.

A Strasbourg, Pautrier et Weiss publient en 1934 51 observations de sujets atteints d'affections diverses et indemnes de maladie de Nicolas-Favre ; ils se servirent pour cela des 2 antigènes humain et simien.

L'expérience porta sur :

- 10 affections ano-rectales,
- 7 affections abdominales,
- 8 affections chirurgicales des membres,
- 6 cas de syphilis,
- 2 blennorragies,
- 17 dermatoses,
- 1 adénopathie inguinale :

d'origine nettement tuberculeuse comme le démontre l'inoculation au cobaye.

Ces 51 malades ont tous présenté une réaction de Frei négative.

Pautrier conclut ainsi :

« Nous pouvons donc conclure de ces 51 intradermoréactions chez des sujets témoins indemnes de la maladie de Nicolas-Favre, et qui ont toutes été négatives, que la réaction de Frei est une réaction fidèle et spécifique à laquelle on attribue une valeur formelle. »

Gregorio publie 20 observations de poradénite avec réaction de Frei positive dans chaque cas. Ces réactions étaient plus ou moins intenses, mais nettes dans chaque cas. (Nous verrons par ailleurs, cependant, que le même auteur a accusé la syphilis récente de donner une réaction de Frei positive, opinion à laquelle s'opposent formellement Sézary et Lenègre.)

Ravaut expérimente l'intradermoréaction au Dmelcos et au Frei :

1^o Sur un lot de 26 malades chancrelleux, il pratique :

a) 34 réactions au Dmelcos,

il obtient :

31 positives ou fortement positives,
4 faiblement positives ;

b) 57 réactions de Frei,

il obtient :

pas de résultat positif,
3 résultats douteux ;
54 résultats négatifs ;

2^o Sur un lot de 27 malades lymphogranulomateux, il fait :

92 réactions de Frei,
il obtient :

90 résultats positifs,

2 résultats négatifs :

chez le même sujet au début de la maladie. Ultérieurement, la réaction devint positive chez le même malade.

Enfin il fait :

28 réactions de Frei chez des sujets témoins ;

il obtient :

aucun résultat positif,

26 résultats négatifs,

2 résultats douteux.

Il conclut à la grande valeur de la réaction de Frei.

En février 1935, Flandin publiait à la Société française de Dermatologie 1170 intradermoréactions de Frei, de janvier 1934 à février 1935, et portant sur 400 malades.

Sur 179 lymphogranulomatoses avérées, il eut :

173 réactions positives..... 96,5 %

5 négatives..... 2,7 %

1 douteuse..... 0,5 %

Sur 83 adénopathies inguinales sans diagnostic précis :

25 réactions de Frei positives.. 30,1 %

54 négatives..... 65 %

4 douteuses..... 4,8 %

Sur 40 rétrécissements du rectum et rectites :

25 réactions positives..... 62 %

15 réactions négatives..... 38 %

Sur 98 témoins divers : chancre mou, syphilis, lupus, dermatoses diverses, cancéreux, il obtint :

93 réactions négatives.....	94,9 %
4 positives.....	5,1 %
1 douteuse.....	0,9 %

En conclusion, Flandin affirme la très grande valeur de la réaction de Frei dans la maladie de Nicolas-Favre. Elle est positive dans 97 % des cas ; toutefois en signalant que, chez des sujets indemnes cliniquement de la maladie de Nicolas-Favre, il y a des résultats discordants dans 5 % des cas, environ.

Enfin, en juillet 1935, MM. Tzanck, Bachmann et Boyer publient dans le *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie* une étude portant sur une trentaine de cas.

Dans un cas, le diagnostic d'une forme atypique ne put être porté que grâce au test cutané.

Il s'agissait d'une ancienne syphilitique et ancienne chancrelleuse, qui présenta pendant deux mois un œdème localisé de la grande lèvre droite ; œdème non douloureux, sans induration, sans coloration anormale et ne s'accompagnant d'aucune lésion des muqueuses voisines.

En mars 1935, l'intradermoréaction au Frei fut positive et l'intradermoréaction au Dmelcos fut négative.

En mai, elle revient pour une pyodermite, mais, malgré le traitement au lugol, elle a toujours aussi son œdème de la grande lèvre droite.

Une nouvelle réaction de Frei est positive. Des intradermoréactions au Dmelcos, à l'Hémostyl et à la lymphé vaccinale sont toutes négatives.

Sur ces 30 cas examinés par les auteurs, un seul cas s'est montré positif, en dehors de toute possibilité de maladie de Nicolas-Favre. Il s'agissait d'un

sujet intolérant, entré dans le Service pour dermite artificielle des mains, et toutes les intradermoréactions pratiquées : Frei, Dmelcos, Hémostyl, Lymphé vaccinale furent positives.

Les auteurs concluent en insistant sur la très haute valeur de la réaction de Frei, à condition qu'on dispose d'un antigène convenable, que l'on lise correctement la réaction et surtout que l'on fasse des intradermoréactions de contrôle.

Au total, le plus grand nombre des auteurs, depuis l'origine même de la réaction de Frei, admettent la très grande valeur de cette réaction ; certains même l'affirment spécifique et pathognomonique. Tous cependant admettent qu'il peut y avoir des causes d'erreur et qu'il faut prendre ses garanties et savoir « lire » les résultats.

La réaction de Frei et les formes atypiques de la maladie de Nicolas-Favre.

La réaction de Frei est non seulement positive dans les formes typiques de la maladie de Nicolas-Favre, mais aussi dans certaines affections spéciales dont on a étudié la parenté avec la lymphogranulomatose.

Cette idée s'imposait à l'esprit, malgré les caractères si disparates de ces affections, étant donné la valeur attribuée par un grand nombre d'auteurs à la réaction de Frei.

C'est pour cela que l'on a fini par décrire des formes cliniques nombreuses de la maladie de Nicolas-Favre.

Parfois, il s'agit de formes atypiques par le début :

Citons l'observation du professeur Gougerot et de Cohen dans le *Bulletin de la Société française de Dermatologie et Syphiligraphie* de juillet 1931.

Il s'agissait d'un cas d'adénite avec un gros abcès unique avec réaction de Frei positive, où la clinique n'aurait pu faire le diagnostic de maladie de Nicolas-Favre. C'en était une pourtant, car dans les semaines qui suivirent parut une lymphogranulomatose typique.

C'est la réaction de Frei, aussi, qui a permis de

rattacher le bubon climatique à la maladie de Nicolas-Favre.

Frei en 1925, Hermans en 1928, Ruge en 1930, Touraine et Hesse, trouvent la réaction de Frei positive au cours du bubon climatique. Schulmann en rapporte l'observation très intéressante chez un confrère colombien.

Mais l'intérêt de la réaction de Frei réside dans l'extension que l'on a pu donner à la maladie de Nicolas-Favre. Grâce à elle, des cas absolument atypiques, et ne semblant avoir souvent que des rapports lointains avec cette maladie, ont pu être décelés. Souvent la réaction de Frei viendra mettre la signature de la lymphogranulomatose là où on pensait à une syphilis, à la tuberculose, à une gonococcie, à un chancre mou.

Bensaude et Lambling publient 21 cas de rétrécissement rectal de type inflammatoire simple (syphilome rectal). Ils font systématiquement une réaction de Frei à chaque cas.

Ils obtiennent 18 réactions positives. Le décompte se fait ainsi :

- 1^o Rétrécissement rectal avec bubon inguinal :
 - 4 cas avec 4 réactions de Frei positives ;
- 2^o Rétrécissement rectal avec œdème des grandes lèvres :
 - 1 cas avec réaction de Frei positive ;
- 3^o Rétrécissement rectal avec bubon inguinal et œdème des grandes lèvres :
 - 2 cas et 2 réactions de Frei positives ;
- 4^o Rétrécissement rectal simple sans manifestations génitales ou inguinales :
 - 14 cas, 11 réactions positives, 3 négatives.

Jersild réunit à la maladie de Nicolas-Favre, sous le nom de syndrome génito-ano-rectal, l'esthiomène ou ulcère chronique de la vulve avec hypertrophie éléphantiasique génitale.

En 1928, dans la *Klinische Wochenschrift*, Frei et Alice Koppel publient cinq observations de chancres vulvaires chroniques éléphantiasiques et de syphilomes ano-rectaux considérés comme consécutifs à la lymphogranulomatose inguinale.

Dans ces cinq cas, la réaction de Frei fut positive.

En 1929, Alice Koppel publiait trois nouveaux cas frappant le sexe féminin, précédés par une lymphogranulomatose inguinale typique, avec tous trois des réactions de Frei nettement positives.

Sank publie l'observation d'une femme de 23 ans présentant un écoulement de sang et de pus par l'anus, avec réaction de Frei positive.

Puis c'est Fischer qui publie deux cas : un syndrome génito-ano-rectal (Brindzer) et un cas de syphilome ano-rectal (Clinique universitaire de Breslau) ; dans ces 2 cas la réaction du Frei fut positive.

En 1930, Jersild publie dans les *Annales de Dermatologie* son mémoire sur « l'Étiologie du soi-disant syphilome rectal éclairé par les intradermoréactions ».

En 1930, aussi, Frei résume ses travaux et publie 16 cas d'ulcères chroniques éléphantiasiques de la vulve avec son intradermoréaction positive.

En 1931, Barthels et Bibentein relèvent huit observations dont 7 pour le sexe féminin. Nicolas, Favre et leurs collaborateurs rappellent deux observations déjà publiées à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie le 20 novembre 1930 :

Il s'agit de 2 rétrécissements ano-rectaux éléphantiasiques avec ulcérations et fistules. Dans les 2 cas la réaction de Frei fut positive alors que l'intradermo-réaction d'Ito-Reenstierna était négative.

Gregorio y Garcia Sérano publie cinq cas d'ulcère chronique de la vulve dont quatre avec lésion anale et réaction de Frei positive pour les cinq.

Ravaut, Levaditi, Lambling, Cachera rapportent une observation concernant une ano-rectique aiguë ulcéro-végétante où toutes les autres recherches avaient été négatives.

Lœderich, Levaditi, Marion et Beauchaine ont publié un rétrécissement du rectum du type inflammatoire pur chronique à sténose serrée déjà constituée depuis trois ans :

- la réaction de Frei était positive,
- la réaction d'Ito-Reenstierna négative,
- la réaction de Bordet-Wassermann négative.

Pas de gonocoques à l'examen direct.

L'inoculation d'un fragment tissulaire prélevé par biopsie provoqua la maladie expérimentale au singe.

En juin 1933, dans les *Annales vénériennes* Senèque déclare :

« Actuellement, on peut conclure qu'en l'absence de bacilles de Koch et d'inoculation positive au cobaye, le rétrécissement avec abcès et fistules est de nature lymphogranulomateuse si la réaction de Frei procure un résultat positif. »

Dans les observations plus récentes de Ravaut, Levaditi et Lambling, nous trouvons les formes cliniques suivantes :

abcès fistulisé de la marge de l'anus (souvent attribué à la tuberculose) ;

adénopathies cervicales et axillaires (déjà signalées par Guté) ;

rétrécissement du rectum avec cellulite étendue à tout le petit bassin. (Pour cette dernière forme, signalons la thèse de Kuss sur le « Rétrécissement péricolique pelvien.)

Signalons aussi que Barthels et Bibentein furent les premiers qui publièrent les résultats de la réaction de Frei dans le rétrécissement rectal avec cellulite.

Plus près de nous, signalons l'observation de Ravaut, Senèque et Cachera :

Il s'agissait d'une jeune femme de 21 ans présentant une pelvi-péritonite avec utérus bloqué et lésions annexielles bilatérales, avec rétrécissement rectal et grosse infiltration péri-rectale.

Toutes les recherches biologiques, sauf la réaction de Frei, furent négatives ; cette dernière fut positive.

Au dernier Congrès de Chirurgie, Gatelier, dans son rapport résumant les principaux travaux au sujet des rectites proliférantes et sténosantes, constate que la réaction de Frei permet de découvrir l'étiologie lymphogranulomateuse dans 90 % des cas.

C'est aussi l'avis de Jersild et Frei, de Moutier, Rachet et Gachera, Bensaude et Lambling qui trouvent la réaction de Frei positive chez 84 % de leurs malades.

En 1935 de nombreux travaux ont vu le jour sur cette question :

Mocquot, Levaditi et Renié rapportent à l'Académie

de Médecine, le 5 mars 1935, un cas de péricôlite pelvienne.

Levaditi, Mollaret et Renié, le 9 avril, insistent sur l'étiologie lymphogranulomateuse de certaines anorectites végétantes ou sclérosantes avec étude expérimentale à l'appui.

Aranvotinos décrit une forme nouvelle : l'anorectite lymphogranulomateuse aiguë (*Presse Médicale*, 1935, p. 1918) qui simule la dysenterie, puis se transforme en forme chronique sténosante. Elle se verrait surtout chez les pédérastes.

Jame, Parent, Parnet et Dubarry d'une part et Sézary, Bardin et Schwartz (*Bulletin Société de Dermatologie et Syphiligraphie* respectivement, mai et juillet), publient des cas de péri-anorectite ulcéro-végétante lymphogranulomateuse et d'anite proliférante.

Dick a observé, après Reiss, un cas de lymphogranulomatose compliquée de péritonite à streptocoques.

Doin et Zalsou rapportent un cas d'esthiomène avec tumeur rectale et fistule recto-vaginale dont l'origine est confirmée par une réaction de Frei positive.

Franchi publie une observation de paramérite lymphogranulomateuse.

Carraico, Nicolau rapportent chacun de leur côté des observations de bubons inguinaux n'ayant aucun caractère lymphogranulomateux cliniquement, mais à Frei positif.

Navarro Martin décrit un éléphantiasis pénoscrotal avec rétrécissement du rectum et réaction de Frei positive.

On voit qu'en 1935, et certes nous nous sommes cantonnés aux principaux travaux, les publications ont été nombreuses ; cela vient de ce que, de plus en

plus, on tend à augmenter le domaine de la lymphogranulomatose.

Enfin, signalons que l'on a décrit des formes particulièrement atypiques : cutanées à type d'érythème polymorphe ou d'érythème noueux. Le 14 février 1935, Paul Chevallier et Moline publient une observation particulièrement évocatrice.

Il s'agit d'une jeune femme qui présentait un érythème polymorphe avec rétrécissement du rectum et réaction de Frei positive.

On a même parlé de formes nerveuses.

Chevallier et Bernard ont publié précédemment une observation de méningite atténuée chez une malade atteinte de la maladie de Nicolas-Favre avec à la ponction lombaire liquide clair hyperalbumineux, avec lymphocytose, mais recherches bactériologiques et sérologiques négatives dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Mais la réaction de Frei était positive.

Marinesco et Gregoresco ont observé un cas de maladie de Nicolas-Favre où, après 12 injections de vaccin Jonesco-Mihoestri, se produisit une paraplégie flasque avec troubles sphinctériens que les auteurs attribuent à une localisation nerveuse du virus lymphogranulomateux.

On le voit, il semble que la réaction de Frei ait ouvert un domaine immense à la lymphogranulomatose et qu'elle ait projeté une lumière nouvelle sur certains diagnostics restés jusque-là absolument obscurs. Mais devons-nous avoir une confiance aveugle en cette réaction ? Les choses se passent-elles toujours semblables à elles-mêmes ? Il y a malheureusement quelques variations et quelques discordances.

De quelques discordances dans les résultats de la réaction du Frei et de leur interprétation.

La plupart des auteurs affirment la très grande valeur de la réaction de Frei et donnent des observations à l'appui.

Cependant on possède aussi un certain nombre d'observations montrant des discordances, des variations qu'il faut interpréter.

Gaté et Charpy, en 1931, présentent un cas de bubon chancrelleux avec réaction de Frei positive et un cas de lymphogranulomatose inguinale avec réaction de Frei positive avec un antigène et négative avec un autre.

Ramil de Lausanne, sur 24 cas de lymphogranulomatose, aurait trouvé deux réactions de Frei négatives.

Pautrier présente un cas de maladie de Nicolas-Fabre qui semble absolument indéniable, avec réaction de Frei négative.

Paul Chevallier et Jean Bernard présentent, le 9 juin 1932, 4 observations :

1° Une réaction de Frei est positive au cours d'une poradénite et négative après la guérison.

Un malade entre à l'hôpital avec une maladie de Nicolas Favre typique en juillet 1931. A cette époque, on pratique une réaction de Frei qui est positive.

En octobre 1931, le malade est revu pour un chancre syphilitique.

En février 1932, pour des chancres multiples et un bubon inguinal droit guéri par le Dmelcos.

En février 1932, en mars, avril et mai, la réaction de Frei pratiquée est négative.

2° En juin 1931, une deuxième observation montre un malade ayant une maladie de Nicolas-Favre typique et une réaction de Frei positive.

En mai 1932, le malade est revu pour septicémie à *diplococcus crassus*, la réaction de Frei est négative.

3° Un autre malade présente une poradénite évidente traitée chirurgicalement :

le 23 janvier 1932.....	Réaction de Frei +
le 5 février 1932.....	Réaction de Frei +
le 13 février 1932.....	Réaction de Frei —
le 3 mars 1932.....	Réaction de Frei —
le 3 mai 1932.....	Réaction de Frei —

Ainsi donc la réaction de Frei s'est négativée au cours de l'évolution même de la maladie.

4° Au cours d'une maladie de Nicolas Favre « certaine mais atténuée » chez une malade hospitalisée pour une blennorragie ano-rectale et vulvaire, et chez qui par suite d'un accident dû à une mauvaise stérilisation de l'antigène on inocule involontairement une véritable maladie de Nicolas-Favre expérimentale.

La réaction de Frei fut cependant dans les mois qui suivirent constamment négative.

A l'opposé Sézary et Lenègre publient le cas d'une

jeune femme de 20 ans qui présentait une métrite récente, mais aucun bubon, et après toucher vaginal et rectal, ne présentant aucun signe faisant penser à la maladie de Nicolas-Favre.

Deux réactions de Frei pratiquées à 8 jours d'intervalle se sont montrées franchement positives, mais le mari de la jeune femme en question était soigné dans un hôtel militaire depuis plusieurs mois déjà pour une lymphogranulomatose typique.

A la même époque Nicolas et Favre donnent l'observation d'un malade atteint de syphilis et de lymphogranulomatose et ayant une réaction de Frei encore négative un mois après l'apparition de l'adénopathie.

Paul Chevallier, Moricard, Lévy-Brühl rapportent l'observation d'un homme présentant une splénomégalie primitive cryptogénétique avec ascite et ayant une réaction de Frei nettement positive.

José M. Peyré, sur 40 prostituées à Barcelone, trouve 7 réactions positives.

Nicolau et Banciu, sur 60 prostituées, trouvent 7 réactions positives.

Jonesco Mihoestri, Tupa et Wisner ont trouvé une réaction de Frei chez certains tabétiques.

En France, Clément-Simon s'est particulièrement occupé de la question.

En 1930, au Congrès réuni à l'occasion du centenaire de Fournier, cet auteur affirme déjà avoir obtenu 10 % de réactions positives chez des malades choisis au hasard et ne présentant aucun signe de lymphogranulomatose.

En 1932, il s'exprime en ces termes :

« J'ai fait 10 intradermoréactions avec de l'antigène de Frei, préparé par M. Levaditi à partir du cerveau de singe, sur des femmes atteintes de maladies diverses, mais non de maladie de Nicolas-Favre. Or, chez deux d'entre elles, la réponse a été positive. »

Le 10 janvier 1935, à la séance de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, Clément-Simon avec Bralez et Minck publient 50 réactions de Frei pratiquées chez 50 malades prises au hasard.

Il s'agissait de 50 prostituées, soignées pour des affections vénériennes diverses : syphilis, blennorragie, chancrèlle, cervicité gonococcique, gale. L'antigène était celui de Levaditi, la technique celle de Ravaut.

Pour chaque malade, on avait fait des intradermo-réactions témoins.

Voici le résultat :

6 réactions ont été positives.....	12 %
11 résultats douteux.....	22 %
33 résultats négatifs.....	70 %

Les 6 malades ayant eu des réactions positives méritent quelques détails.

Quatre ne présentaient aucun signe pouvant faire penser à la lymphogranulomatose : il s'agissait de cervicité chronique avec toucher rectal normal et pas d'adénopathie, de vulvo-vaginite, et cervicité aiguë au cours d'une grossesse, avec un toucher rectal normal et sans adénopathie, de gale, et cervicité chez une syphilitique ancienne avec adénopathie bilatérale discrète chronique, ganglions durs roulant sous le doigt, non ramollis et toucher rectal normal, de gale chez une syphilitique récente, avec toucher rectal normal.

Deux cas pouvaient faire penser à une maladie de Nicolas-Favre :

Il s'agissait d'une chancrelle avec bubon chancreux absolument typique au point de vue clinique, avec guérison au Dmelcos ; mais l'intradermoréaction au Dmelcos a été négative.

On peut se demander s'il n'y aurait pas coexistence de maladie de Nicolas-Favre et de chancrelle.

Enfin, une malade avait une ulcération de la fourchette avec œdème lymphatique des petites lèvres.

Clément-Simon conclut donc que, sur ces 6 réactions, 4 présentent un argument contre la spécificité de la réaction de Frei.

Le 9 mai 1935, MM. Babonneix, Touraine et Lafont publiaient, dans le *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 100 intradermoréactions de Frei pratiquées chez l'enfant, communication reprise et développée dans la thèse de leur élève Lafont.

Ces auteurs, avec toutes les précautions possibles donnant une garantie formelle, ont pratiqué une réaction de Frei avec un antigène humain (pus ganglionnaire). Ils ont pratiqué en même temps, afin de déceler les sujets hypersensibles aux albumines étrangères, une intradermoinjection d'Hémostyl et de lympho vaccinale tyndallisée.

Afin d'éviter la possibilité de toute atteinte de lymphogranulomatose, même latente (on a reproché à M. Clément-Simon de se servir de femmes), on a choisi des enfants tous âgés de moins de 15 ans et par conséquent indemnes *a priori* de cette affection.

Ils se répartissent ainsi :

42 enfants de 2 à 5 ans,
43 enfants de 6 à 10 ans,
15 enfants de 11 à 15 ans,

sur lesquels on a pratiqué au total 309 intradermo-réactions au Frei, à la lymphe vaccinale, à l'Hémostyl.

Au point de vue pathologique, on peut les classer ainsi :

27 cas d'adénopathies chroniques localisées (cou, aines, aisselles),
21 cas de polymicroadénopathie,
2 hypertrophies volumineuses des amydales,
25 impétigos présentant en général une réaction ganglionnaire,
2 eczémas impétiginisés,
1 conjonctivite et blépharite chronique,
8 strophulus,
1 asthénie,
1 psoriasis et 1 trichophytie,
5 anémies avec asthénie,
6 enfants semblant bien portants.

Chez ces 100 enfants, les résultats ont été les suivants :

Réactions négatives.....	92
Réactions négligeables ou douteuses.	5
Réactions positives,.....	3

Nous laisserons de côté les réactions négligeables ou douteuses, que l'on pourrait d'ailleurs considérer comme négatives, et nous étudierons les trois réactions positives :

1^o Il s'agissait d'un cas de cœlite simple chez un enfant de 10 ans, chez lequel on ne trouve pas autre chose.

Il présente :

une réaction de Frei positive,
une réaction à la lymphé vaccinale positive,
une réaction à l'Hémostyl négative.

2^o Il s'agissait d'un petit garçon atteint d'asthme. Il ne présentait pas d'atteinte ganglionnaire, sa cuti-réaction à la tuberculine était négative, la radiographie pulmonaire normale.

La réaction de Frei est nettement positive.

La réaction à la lymphé vaccinale était aussi nettement positive.

La réaction à l'Hémostyl était négative.

Par la suite, la réaction de Frei pratiquée de nouveau et à l'autre bras était négative, tandis que l'intradermoréaction à la lymphé vaccinale et à l'Hémostyl donnait une réaction fortement positive.

3^o Une petite fille de huit ans et demi présentait une petite adénopathie sous-maxillaire.

La réaction de Frei était fortement positive, alors que l'Hémostyl et la lymphé ne donnaient rien.

Par la suite, une série d'intradermoréactions pratiquée avec un antigène simien donna des résultats négatifs sur toute la ligne.

Interprétation de ces discordances

La réaction de Frei paraît le plus fréquemment être pathognomonique, mais cependant il semble qu'elle soit sujette parfois à des variations qui demandent une interprétation.

On peut grouper les observations où l'on trouve des variations en deux grands paragraphes :

- 1^o Les réactions de Frei, positives, chez les non-lymphogranulomateux ;
- 2^o Les réactions de Frei, négatives, chez les lymphogranulomateux.

Dans le 1^{er} cas, il s'agit dans la grande majorité d'observations de prostituées ou d'individus adultes ayant eu de nombreux contacts vénériens (Clément-Simon).

Or, nous savons, comme le dit M. Sézary, que souvent, même en l'absence de toute lésion génitale ou rectale, il existe une sensibilisation latente des individus ayant eu des contacts sexuels avec des lymphogranulomateux.

Le cas de M. Sézary est véritablement évocateur. Il s'agit de cette jeune femme à Frei positif sans aucune lésion apparente, qui avait été sensibilisée d'une façon latente par les contacts sexuels qu'elle avait eus avec son mari hospitalisé par la suite pour lymphogranulomatose inguinale.

Le cas de M. Marcel Pinard n'est pas moins démonstratif. Il s'agissait d'un homme à Frei positif, sans aucune lésion apparente et dont la femme avait eu une localisation rectale.

Il s'agissait dans ces cas, comme l'ont affirmé plusieurs au cours de la discussion qui a suivi la communication de M. Clément-Simon, de « formes latentes ou inapparentes » (Professeur Gougerot).

On a reproché à M. Clément-Simon de s'être servi de femmes adultes, de prostituées. Ce reproche ne peut être fait à MM. Babonneix, Touraine et Lafont. Il s'agissait d'enfants de moins de 15 ans, donc *a priori*, n'ayant pas de « passé génital ».

Les 3 cas positifs (sur 100 intradermoréactions de Frei) que nous retiendrons seuls — laissant de côté les cas douteux qui pourraient être considérés aussi bien comme négatifs — pourraient nous sembler déconcertants.

Et cependant deux ne nous étonnent pas : ils présentent également tous les deux une réaction positive à la lymphe vaccinale.

Donc les sujets ne réagissaient pas à la substance spécifique du « Frei », mais bien à une substance non spécifique — albumines étrangères — se trouvant aussi bien dans la lymphe vaccinale que dans le pus lymphogranulomateux. D'où l'intérêt capital du « témoin ».

Ces résultats nous étonnent d'autant moins qu'il s'agit de malades atteints de cœlite ou d'asthme, donc de sujets chez lesquels les différentes manifestations de l'intolérance viscérale ou cutanée, sont si souvent constatées.

Le 3^e cas est plus déroutant, car toutes les précautions ont été prises et il est impossible d'incriminer une erreur de technique. Mais encore doit-on noter la négatification de la réaction de Frei, dans les jours qui suivirent.

Comme l'a dit M. Tzanck, dans la discussion qui a suivi sa communication à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie : « La réaction de Frei est une épreuve biologique donc sujette à des incertitudes. »

En effet, il y a des « impondérables » que nous ne connaissons pas, des états d'intolérance peut-être transitoires.

Quoi qu'il en soit, une réaction biologique où l'on aurait que 1 % d'incertitude ne présenterait-elle pas une très grande valeur ?

Le deuxième groupe d'observations nous montre des cas de réactions négatives chez les lymphogranulomateux.

Prenons le cas des réactions d'abord négatives, puis positives :

En réalité, la question ne présente aucune difficulté : l'allergie spéciale met un certain temps pour s'installer. Nous savons que la réaction de Frei n'est presque jamais positive au début d'une lymphogranulomatose normale ; il faut attendre 15 jours ou 3 semaines. Il n'est pas étonnant qu'il faille attendre plus longtemps pour les formes particulièrement bénignes.

Plus délicats sont les problèmes posés par les réactions de Frei négatives au cours d'une lymphogranulomatose avérée — ou positives d'abord, négatives ensuite.

Comme il est difficile de se procurer et de conserver un bon antigène, on a pu se demander, dans quelques très rares cas, si l'antigène cependant était encore suffisamment actif ; en particulier, lorsqu'ayant eu une réaction positive au cours d'une lymphogranulomatose, on n'avait plus qu'une réaction négative quelques mois après.

Toutes erreurs mises de côté, il est certain qu'il y a des cas rares, mais cependant nets, où la réaction de Frei est négative au cours d'une lymphogranulomatose avérée.

Et il n'est pas impossible que certaines formes de lymphogranulomatoses ne puissent pas créer l'état d'allergie spéciale qui permet la réaction de Frei. On peut rapprocher ce fait de certaines réactions à la tuberculine négatives au cours de tuberculoses aiguës et graves. Ne semble-t-il pas à certains d'ailleurs que l'intensité de la réaction de Frei soit proportionnelle à la bénignité de la lymphogranulomatose ? MM. Sézary et Lenègre considèrent la réaction de Frei fortement positive comme d'un bon pronostic ; à l'inverse, la réaction faiblement positive comme indice de gravité ; rien ne s'oppose à ce qu'on puisse supposer que, dans des cas particulièrement graves, on puisse avoir une réaction négative.

D'autre part, il n'est peut-être pas impossible non plus que certaines causes comme les affections intercurrentes (syphilis ou autre), qui sont souvent signalées dans les observations, ne soient pas capables de faire perdre cette allergie. Une comparaison est facile avec la cutiréaction à la tuberculine qui de positive peut devenir négative après une affection anergisante.

N'a-t-on pas vu ainsi des Bordet-Wassermann, dans un autre ordre de choses, se modifier au cours d'un ictère catarrhal ?

D'ailleurs, les anomalies de la réaction de Frei existent certes réellement, mais sont rares. Au cours du deuxième semestre 1935, dans le Service de M. le Dr Tzanck à l'hôpital Broca, sur 26 observations recueillies, nous n'en avons trouvé qu'une seule.

Nous n'avons jamais trouvé de réaction de Frei négative chez les lymphogranulomateux, nous avons trouvé une seule réaction positive chez des sujets témoins ; il s'agissait d'un eczémateux, qui réagissait d'une façon intense à l'Hémostyl, et d'une façon nettement positive au pus de chancre mou.

A ce propos qu'il nous soit permis une comparaison :

Dans les chancres mous, la réaction d'Ito-Reenstierna est parfois négative. On lui attribue pourtant une grande valeur. Pourquoi vouloir que la réaction de Frei soit toujours fidèle, pour affirmer sa valeur ?

Supposons que le bacille de Ducrey n'ait pas été trouvé et que cependant on ait pu obtenir le « Dmelcos », par un procédé quelconque. Cette supposition *ab absurdo* ne devant servir qu'au raisonnement suivant : on pourrait alors comparer la réaction d'Ito-Reenstierna à la réaction de Frei, au point de vue des résultats, et on aurait les cas suivants :

- 1° En pratiquant les réactions d'Ito-Reenstierna chez des prostituées, on aurait dans la statistique des cas de réaction positive chez des sujets en apparence sains ;

- 2° Chez certains témoins, asthmatiques, entériques, sujets intolérants, on aurait, comme nous l'avons vu dans le Service du Dr Tzanck, une réaction d'Ito-Reenstierna positive et une réaction à l'Hémostyl positive ;
- 3° On trouverait ainsi des malades atteints typiquement de chancre mou, à réaction négative. Certains auraient par la suite des réactions positives, mais nous avons observé des cas de chancre mou typique avec bubon, guéris par le Dmelcos, mais où la réaction d'Ito-Reenstierna a toujours été négative.
-

Observations.

Travail du Service du D^r Tzanck à l'Hôpital Broca.

N° 1. — Renée Or..., 28 ans.

Entre dans le Service avec une adénite bilatérale indolore, entourée d'une volumineuse périadénite; en quelques jours, fistulisation bilatérale, nombreux petits pertuis, présentant l'aspect typique de maladie de Nicolas-Favre.

On pratique :

une intradermoréaction de Frei.....	++++
— au pus de chancre mou.	—
— à l'Hémostyl.....	—
— Dmelcos.....	—

N° 2. — Louis B..., 27 ans.

Entre dans le Service pour adénite gauche inguinale remontant à plusieurs semaines. Cette adénite est indolente, il y a de la périadénite depuis plus de 15 jours, périadénite typique. Malgré que l'on ne soit pas à la période de fistulisation, le diagnostic n'est pas douteux.

On pratique :

une intradermoréaction de Frei.....	++++
— au pus de chancre mou.	—
une réaction de B.-W.....	—

N° 3. — F. Sing...

Il s'agissait d'un malade entré dans le Service avec une adénite bilatérale apparue de façon aiguë, qui posa le diagnostic avec bubon pesteux. Il n'y avait pas eu de microchancre.

Par la suite l'adénite prit l'aspect typique de lymphogranulomatose : adénite bilatérale indolore, avec grosse périadénite, prise de la peau, fistulisation.

On pratiqua :

Une réaction de Frei (différentes souches).....	++++
Une — de Reiss (Frei + sérum de malade).	++
Une — de Reiss au sérum de lymphogranulomateux.....	—
Une — au Dmelcos.....	—
Une — à l'Hémostyl.....	—

Pas de test au pus de chancre mou ; par ponction de ganglion, on a pu retirer 40 cmc. de pus, qui a permis de préparer un antigène de Frei qui, à l'expérimentation, s'avéra excellent.

A noter que l'on pratiqua les 2 réactions proposées par Reiss récemment ; l'une avec le sérum de lymphogranulomateux s'avéra inopérante —, l'autre avec mélange antigène de Frei + sérum, donna une réaction moins intense qu'avec l'antigène seul.

N° 4. — Laf...

Il s'agit d'un malade entré dans le Service avec une adénite bilatérale indolore, périadénite et fistulisation, réalisant l'aspect typique de maladie de Nicolas-Favre. Le micro-chancre n'avait pas été remarqué.

On pratiqua :

Une réaction de Frei (différentes souches).....	++++
Une — au Dmelcos.....	—
Une — à l'Hémostyl.....	—
Une — au pus de chancre mou.....	—

N° 5. — Giovani R...

Il s'agit d'un malade qui a eu en janvier 1934 un chancre syphilitique traité peu énergiquement.

En août 1935, après interruption de traitement de 1 mois 1/2, apparut :

1° Un chancre (exulcération légèrement indurée) de diagnostic difficile.

L'ultra-microscope ne montrait pas de tréponèmes, le B.-W. était négatif ;

2° Une adénite légèrement douloureuse au début, indolore ultérieurement.

Au début, tous les tests biologiques étaient négatifs, la réaction de Frei comme les autres.

Un mois après, on pratique de nouveau une série de tests biologiques.

La réaction de Frei est devenue positive ;

La — au pus de chancre mou négative ;

La — à l'Hémostyl négative ;

La — Dmelcos négative.

L'adénite prend alors l'aspect de maladie de Nicolas-Favre typique.

Le chancre persiste longtemps.

(On fait un traitement antisyphilitique énergique. Le chancre ne régresse pas en cours de traitement et l'adénite augmente considérablement au cours de ce traitement antisyphilitique.)

N° 6. — R. Bord..., 27 ans.

Il s'agit d'un journalier qui entre dans le Service pour une adénite bilatérale avec périadénite indolore.

L'évolution se fait en quelques semaines vers la fistulisation, mais par une seule et très grande ulcération ; il n'existe pas de fistule en pomme d'arrosoir. Le diagnostic est délicat avec fistule de Ducrey.

La réaction de Frei est..... + + + +
La — au pus de chancre mou..... —
La — au Dmelcos est..... —
La — à l'Hémostyl montre une réponse tardive érythémato-œdémateuse très étendue et très prurigineuse.

Ce cas présentait un certain nombre d'anomalies :

1° A son entrée le malade avait une fièvre élevée : 39°8 ;

2° Au cours de la maladie, il y a eu plusieurs poussées fébriles ;

3° Il y a eu deux poussées d'érythèmes à un mois de distance, avec arthralgie et prurit.

L'hémoculture était négative —, la cuti à la tuberculine légèrement positive.

N° 7. — Basile Gouzon...

Il s'agit d'une adénopathie inguinale droite avec péri-adénite indolore plongeant sous l'arcade crurale ; il y avait une pigmentation importante du pli inguinal. Quoique le malade soit parti avant la suppuration, il n'y avait pas de doute, on se trouvait en présence d'une maladie de Nicolas-Favre.

La réaction de Frei était.....	+++
La — à l'Hémostyl était.....	—
La — au pus de chancre mou.....	—
La — au Dmelcos.....	—

N° 8. — N. Lhom...

Il s'agit d'une adénite, avec périadénite indolente ; pas de micro-chancre perceptible, mais aspect typique de maladie de Nicolas-Favre. La ponction ramène un pus typique (qui ultérieurement a servi à préparer l'antigène).

La réaction de Frei était.....	+++
La — au Dmelcos était.....	—
La — à l'Hémostyl était.....	—
La — au pus de chancre mou était.....	—

N° 9. — Huff...

Il s'agit d'un malade qui entre dans le Service avec une adénopathie indolore à prédominance gauche, accompagnée de périadénite et précédée d'un micro-chancre.

L'évolution se fit vers la fistulisation avec réalisation de l'aspect typique de maladie de Nicolas-Favre.

La réaction de Frei (provenant de différentes souches :

Lambling,

Levaditi, préparée dans le service),

était positive.

Le mélange antigène de Frei + sérum donne une réaction positive, quoique moins intense qu'avec l'antigène pus.

Le sérum ne donne aucune réaction, ainsi que :

l'Hémostyl,

le Dmelcos,

le pus de chancre mou.

L'adénite fut ponctionnée pour préparer un antigène.

N° 10. — Ducq...

Il s'agit d'une association de syphilis et de maladie de Nicolas-Favre.

Ce malade entre dans le Service avec une adénite bilatérale à prédominance droite et périadénite indolore. On n'a pas noté de micro-chancres.

Quinze jours après l'entrée dans le Service apparaît un œdème de la verge accompagné d'une adénopathie de plus gros volume.

On pratique au cours du mois plusieurs réactions de B.-W. qui sont positives. Il existe une adénopathie épitrochléenne.

Sous l'influence du traitement anti-syphilitique, fonte partielle des ganglions inguinaux qui étaient devenus énormes et qui régressent, mais ensuite aspect typique de la maladie de Nicolas-Favre avec fistulisation.

La réaction de Frei pratiquée avec des antigènes de

différentes souches (Lambling, Levaditi, antigène préparé dans le Service) est positive.

Le mélange Frei-sérum donne une réaction positive, quoique moins intense que la précédente.

La réaction de Reiss (sérum) est négative ;

La — au Dmelcos est négative ;

La — à l'Hémostyl est négative ;

La — au pus de chancre mou est négative.

N° 11. — M. X... (malade personnel du Dr Tzanck).

Il s'agissait d'un malade qui présentait une adénite isolée qui évoluera peu à peu comme une maladie de Nicolas-Favre.

La ponction ramena du pus typique.

La réaction du Frei fut positive ;

La — au Dmelcos, négative ;

La — à l'Hémostyl, négative ;

La — au pus de chancre mou, négative.

N° 12. — Serge Tul...

Un malade entré avec un chancre ayant l'aspect d'un chancre syphilitique. L'examen à l'ultra-microscope montre le tréponème, mais le B.-W. est négatif.

Un mois après apparaît une adénopathie inguinale peu douloureuse qui évolue peu à peu vers l'aspect typique de la maladie de Nicolas-Favre.

La réaction de Frei est..... +++

La — au Dmelcos..... —

Pas de test au pus de chancre mou.

N° 13. — René Mun...

Un malade se présente au dispensaire avec un micro-chancr.

L'examen à l'ultra-microscope est négatif. Le B.-W. est négatif.

Apparaît une adénopathie inguinale droite qui réalise bientôt l'aspect typique de la maladie de Nicolas-Favre.

La réaction de Frei était.....	+++
La — à l'Hémostyl.....	—
La — au Dmelcos.....	—

N° 14. — M. Bot...

Il s'agit d'un malade entré dans le Service avec adénite et périadénite indolore, évoluant vers la fistulisation avec aspect typique de maladie de Nicolas-Favre.

La réaction de Frei (souches différentes) est.	++++
La — sérum + antigène est.....	++
La — de Reiss (sérum).....	—
La — au Dmelcos.....	—
La — à l'Hémostyl.....	—

• Pas de test au pus de chancre mou.

N° 15. — Del...

Il s'agit d'une adénite bilatérale entourée d'une péri-adénite indolore précédée par un micro-chancre évoluant vers la fistulisation et aspect clinique de la lymphogranulomatose.

La réaction de Frei (différentes souches : Levaditi, Lambing, antigène préparé dans le Service) est fortement positive.

La réaction de Frei + sérum.....	++
La — sérum (Reiss).....	—
La — Hémostyl.....	—
La — Dmelcos.....	—

Pas de test au pus de chancre mou.

Observations de sujets témoins.

N° 1. — Edouard Mo...

Il s'agit d'un malade présentant un chancre mou de la verge très douloureux. Quelques jours après paraît une adénite très douloureuse, qui évolue rapidement vers la fluctuation.

Antigène de Frei.....	—
Hémostyl	—
Dmelcos	—
Pus de chancre mou.....	—

(Test pratiqué 3 semaines après le chancre et à son propre pus.)

N° 2. — Ham...

Il s'agit d'un chancre mou avec bubon chancrelleux gauche. Très douloureux, fluctuation, ouverture.

Antigène de Frei.....	—
Hémostyl.....	—
Dmelcos	+++
Pus de chancre mou.....	+++

N° 3. — Fay...

Il s'agit d'un chancre mou typique.

Antigène de Frei.....	—
Hémostyl	—
Dmelcos	+++
Pus de chancre mou.....	—

Guérison par Dmelcos intra-veineux.

N° 4. — Mar...

Chancre mou avec bubon chancrelleux typique.

Antigène de Frei.....	—
Pus de chancre mou.....	—
Dmelcos	++++
Hémostyl	+

Guérison par Dmelcos intra-veineux.

N° 5. — Il s'agit de malades de la salle Vidal ayant servi de sujets témoins :

4 eczémas, 2 ulcères variqueux, 1 pyodermite.

Sur les 7 malades auxquels on fit une intradermoréaction de Frei à plusieurs reprises, 6 eurent une réponse négative. Le 7^e, un eczéma eut seul une réaction positive, mais il réagissait positivement aux autres tests, en particulier intensément à l'Hémostyl.

7 ^e , eczéma : Antigène de Frei.....	+
Hémostyl.....	++++
Pus de chancre mou.....	+

Ainsi, nous le voyons, sur 15 cas de lymphogranulomatose inguinale cliniquement confirmés, observés en un seul semestre (2^e semestre 1935), pas une seule fois la réaction de Frei ne fut en défaut.

A six reprises même, la réaction permit de déceler la maladie de Nicolas-Favre de façon précise, alors que cliniquement elle n'était pas encore évidente et que le diagnostic présentait beaucoup de difficultés avec d'autres affections (chancrelle, peste) ou bien était dissimulé par celui d'une autre affection, telle que la syphilis (4 fois).

Sur 11 sujets témoins, dont 4 chancrelles, la réaction fut en défaut une fois ; mais il s'agissait d'un malade eczémateux, intolérant, ayant une intense réaction à l'Hémostyl et ayant une réaction nette au pus de chancre mou.

A ce propos, nous noterons au passage que le pus de chancre mou, employé dans le Service du Dr Tzanck nous a paru un excellent témoin.

De même, nous nous sommes servis indifféremment de l'antigène de Frei, ou de l'antigène simien, qui nous a semblé un excellent antigène donnant des résultats en tous points parallèles à celui de Frei.

Conclusions.

Nous croyons pouvoir tirer de ce travail les enseignements suivants :

1° Pour la plupart des auteurs, la réaction de Frei présente une très grande valeur. Pour certains même (Sézary et Lenègre), cette valeur serait presque absolue.

2° Dans ces derniers temps, en présence de résultats discordants, on a pu dénier toute valeur à cette réaction (Clément-Simon). Mais les observations défavorables sont sujettes à caution, en raison du milieu spécial (prostituées) dans lequel ont été pratiquées les épreuves de contrôle ; et l'on sait la fréquence des formes latentes et inapparentes de la maladie de Nicolas-Favre d'une part (Gougerot), son origine vénérienne presque unanimement admise d'autre part.

Inversement lorsqu'il s'agit de sujets paraissant vraiment indemnes de lymphogranulomatose, comme les enfants de moins de quinze ans (sur lesquels tous les contrôles mériteraient d'être faits), on constate en cas de réaction au Frei positive, comme Touraine et ses élèves l'ont bien montré, que le sujet est un eczémateux ou un entéritique réagissant à l'Hémostyl ou à un autre antigène.

3° Il y a cependant quelques très rares cas qui semblent inexplicables. En réalité, la réaction de Frei est une réaction d'ordre biologique, c'est dire qu'elle comporte des difficultés d'interprétation particulières dues tant au choix de l'antigène qu'aux réactions intempestives de l'organisme étudié. Ces 2 éléments comportent chacune des causes d'erreur qui doivent être prises en considération.

La réaction de Bordet-Wassermann, celle d'Ito-Reenstierna ont donné parfois des résultats déconcertants. Ces réactions pourtant sont universellement considérées comme ayant une grande valeur et ne sauraient pour cela être rejetées.

4° Pour notre part, sur 15 cas de lymphogranulomatosse avérée, observés dans le 2^e semestre de 1935, à l'hôpital Broca, Service de M. le Dr Tzanck, nous n'avons jamais trouvé la réaction de Frei en défaut.

Sur 11 sujets témoins, la réaction fut une seule fois en défaut, mais il s'agissait d'un sujet réagissant au pus de chancre mou et à l'Hémostyl.

Au total ;

- a) Etant donné la diversité des aspects cliniques de la maladie de Nicolas-Favre, la réaction de Frei présente une remarquable valeur, pour une réaction biologique ;
- b) Le fait que, dans quelques rares cas, la réaction de Frei ait semblé en défaut ne permet en rien d'incriminer sa valeur ;
- c) Mais il incite à des épreuves de contrôle, portant aussi bien sur l'antigène choisi que sur les réactions intempestives de certains sujets.

Nous ne reviendrons pas sur les précautions matérielles vis-à-vis de l'intradermoréaction de Frei : seringues stérilisées par ébullition séparément et ne servant qu'à cet usage, antigène de Frei ou simien, de date récente, provenant d'un mélange de différentes souches et parfaitement éprouvé.

Nous insistons tout spécialement sur les intradermoréactions « témoins ».

On choisira plusieurs substances présentant des albumines étrangères, telles que le sérum de cheval (Hémostyl), le Dmelcos, la lymphé vaccinale.

Ou bien des substances voisines de l'antigène de Frei, par leur origine et leur préparation, en particulier le pus de chancre mou, utilisé par MM. Tzanck et Boyer et qui nous a donné toute satisfaction.

Ces précautions prises, divers cas peuvent se présenter :

- A. *La réaction de Frei et les témoins (ou un témoin) sont positifs* : la réaction de Frei positive n'apporte dans ce cas aucun appoint aux données de la clinique. Il s'agit d'un malade qui présente une intolérance certaine à divers antigènes.
- B. *Si la réaction de Frei est seule positive et les témoins négatifs* : il s'agit d'une maladie de Nicolas-Favre en évolution ou guérie, ou bien d'une des formes cliniques atypiques ou latentes rattachées à cette affection, formes sur lesquelles on insiste tant actuellement.
- C. Enfin, *si la réaction de Frei est négative* : on ne doit pas conclure absolument à l'absence de

maladie de Nicolas-Favre. On doit répéter les examens, pratiquer à plusieurs reprises une intradermoréaction de Frei, car on sait que cette réaction peut apparaître tardivement.

Vu : le Président de la thèse,
GOUGEROT.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

Pour le Recteur :
l'Inspecteur de l'Académie,
J. PERRON.

BIBLIOGRAPHIE

- BABONNEIX, TOURAINE et LAFONT (L.). — 100 intra-dermo-réactions de Frei pratiquées chez l'enfant. *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, 9 mai 1935.
- BENSAUDE et LAMBLING. — Le rôle de la maladie de Nicolas-Favre dans l'étiologie du rétrécissement inflammatoire du rectum. *Compte rendu de la Soc. de Biol.*, déc. 1931.
- Congrès de Chirurgie, Paris, octobre 1934.
- CHEVALLIER (P.) et BERNARD (J.). — Ulcérations vulvaires, adénopathies inguinales, érythème noueux avec éléments pustuleux. Réactions de Frei positives. *Bull. Soc. Franç. de Dermat.*, mai 1932, p. 760.
- CHEVALLIER et BERNARD (J.). — Réaction de Frei négative au cours de poradénites inguinales certaines. *Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, 9 juin 1932, p. 769-772.
- CHEVALLIER et MOUCARD (P.). — Maladie de Nicolas-Favre conjugale avec aspect typique de la maladie chez la femme. *Bull. Soc. Franç. de Dermat.*, janvier 1932.
- CLÉMENT-SIMON. — *Bull. Soc. Franç. de Dermat.*, mai 1932.
- CLÉMENT-SIMON, BRALEZ et MINCK. — 50 intra-dermo-réactions de Frei en dehors de la maladie de Nicolas-Favre. *Bull. Soc. Franç. Dermat.*, 10 janvier 1935.
- DIND. — 3 cas de lymphogranulomatose inguinale. *Congrès Dermat.*, 1926.
- DUREL. — Sur 32 intra-dermo-réactions de Frei chez l'enfant. *Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, mai 1935.

FREI. — Neu skin test in inguinal lymphogranuloma.
Klin. Woch., nov. 1935 ; déc. 1925.

- Beitrag zur spezifität der Lymphogranuloma in inguinale réaktion. *Klin. Woch.*, décembre 1927.
- Sur la technique de la réaction de la lymphogranulomatose inguinale. *Klin. Woch.*, mars 1932.
- Zur Spezifität der Lymphogranuloma inguinale Réaktion. *Dermat. Woch.*, Leipzig, octobre 1932.
- Eine neue Hautréaktion der Lymphogranulomatose inguinale. *Klin. Woch.*, 1925, n° 45.
- Lymphogranulomatose inguinale à Berlin. Séquelles et traitement. *Mediz. Kli.* Berlin, Prague et Vienne, févr. 1930.

FREI et HOFFMANN. — Positive intra-cutaneous — pus — réaction, in 31 cases. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1927.

FABRE. — L'intradermo-réaction de Frei dans la maladie de Nicolas-Fabre. Thèse Paris, 1933.

FLANDIN. — Statistique portant sur 400 malades et 1.17 intradermo-réactions de Frei (janv. 1934 à févr. 1935). *Bull. Soc. Franç. de Dermat.*, févr. 1935).

GATÉ et CHARPY. — Valeur respective de la réaction de Frei et de l'action des injections intraveineuses de Dmelcos dans le diagnostic différentiel de la maladie de Nicolas-Favre. *Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, févr. 1931.

GATÉ, GIRAUD et VIDAL. — Un cas de maladie de Nicolas-Favre conjugale. Caractère atténué de la maladie chez la femme. *Bull. Soc. Franç. de Dermat.*, mars 1930.

GOUGEROT et COHEN. — Etude de l'intradermo-réaction de Frei sur quelques malades. *Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, mai 1931, p. 763.

- Adénite à gros abcès avec réaction de Frei positive. *Bull. Soc. Franç. Dermat.*, juil. 1931, p. 1105.

GOUGEROT et CASTEANI. — Les débuts des syndromes ano-

rectaux génitaux éléphantiasiques. *Arch. Dermat. Clin. Saint-Louis*, mars 1934.

GRÉGORIO (DE). — L'allergie cutanée dans les adénopathies inguinales vénériennes. *Ann. de Dermat. et Syph.*, n° 6, 1932.

HELLERSTROM. — L'intradermo-réaction de Frei dans la lymphogranulomatose inguinale. *C. R. Soc. Biol.*, oct. 1927.

— Expériences de la réaction de Frei dans la maladie de Nicolas-Favre. *Bul. Soc. Dermat. et Syph.*, mars 1931.

JERSILD. — Les intradermo-réactions dans le chancre mou et dans la lymphogranulomatose inguinale considérées spécialement dans leur rapport avec l'étiologie du syphilome ano-rectal. *Ann. de Dermat. et Syph.*, juin 1930.

— Rétrécissements rectaux. *Bul. Soc. Franc. de Dermat. et Syph.*, nov. 1932.

— Syphilome ano-rectal, syndrome éléphantiasique fistuleux ulcéreux. *Bul. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, févr. 1933.

JOSÉ (M.), PEYRI et ROMULO CAMPOS MARTIN. — Ecos Espanoles de Dermatologia y Syfriliografia, août 1933, p. 871. Réaction de Frei en dehors de la maladie de Nicolas-Favre.

KITCHEVATZ (M.). — La spécificité des réactions allergiques dans la maladie de Nicolas-Favre. *Bul. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, janv. 1928.

LAFONT. — L'intradermo-réaction de Frei chez l'enfant. Thèse Paris, Le François.

LACASSAGNE et LEBŒUF. — Réaction de Frei chez 5 tabétiques. *Bul. Soc. Franç. de Dermat.*, juil. 1933.

LENÈGRE. — Le cadre clinique de la maladie lymphogranulomateuse. *Ann. de thér. biol.*, mars 1935.

— Le diagnostic de la maladie lymphogranulomateuse. *Ann. de thér. biol.*, juil. 1934.

- LEVADITI et MOLLARET. — L'intradermo-réaction de Frei chez les tabétiques. *C. R. Soc. de Biol.* 1934.
- LE CAT. — L'intradermo-réaction de Frei dans la lymphogranulomatose inguinale et ses localisations aberrantes. Thèse Lyon, 1930-1931.
- NICOLAS. — L'intradermo-réaction de Frei dans la maladie de Nicolas-Favre. *Journ. de Médecine de Lyon*, mai 1930.
- NICOLAS, FAVRE et LEBŒUF. — Remarques sur la réaction de Frei. *Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph.*, juil. 1930, janv. 1931, mars 1931, janv. 1932.
- NICOLAU et BANCUI. — Contribution à l'étude de la lymphogranulomatose inguinale. *Ann. Dermat. et Syph.*, avril 1932, p. 332.
- PAUTRIER et WEISS. — Sur la valeur de l'intradermo-réaction de Frei. *Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, mars 1934.
- PAUTRIER. — Au sujet d'un cas de maladie de Nicolas Favre typique avec réaction de Frei et Dmelcos négative. *Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, nov. 1930.
- PINARD et FICHRER. — Forme atténuée de la maladie de Nicolas-Favre. *Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, déc. 1932.
- RAVAUT et CACHERA. — Bubon chancrelleux et maladie de Nicolas-Favre. *Ann. de Dermat. et Syph.*, févr. 1932.
- Les acquisitions récentes sur la maladie de Nicolas-Favre. *Paris Médical*, juin 1932.
- RAVAUT (P.), SÉNÈQUE et CACHERA. — Réaction de Frei positive chez une malade atteinte de périmétrite et périsalpingite avec rétrécissement du rectum et fistule péri-anale. *Bull. de la Soc. Franç. de Dermat.*, déc. 1931.
- REISS. — Une nouvelle intradermo-réaction pour le diagnostic de la maladie de Nicolas-Favre. Propriétés

antigéniques du sérum dans la maladie de Nicolas-Favre. *Ann. de Dermat. et Syph.*, 1934, p.1.089.

SÉZARY et LENÈGRE. — Le diagnostic de la maladie de Nicolas-Favre et la réaction de Frei. *Presse Médicale*, n° 100, déc. 1932.

— Infection mixte syphilo-lymphogranulomateuse. *Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, juill. 1933.

SÉNÈQUE. — Maladie de Nicolas-Favre et rétrécissement du rectum. *Presse Médicale*, janv. 1932.

TOURAINE, SOLENTE et GOLÉ. — Rétrécissement rectal de pathogénie complexe chez un syphilitique. *Bull. de la Soc. Franç. Dermat.*, mai 1932.

TOURAINE et HESSE. — Lymphogranulomatose inguinale d'origine tropicale. *Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, juin 1932, p. 668.

TZANCK, BACHMANN et BOYER. — Contribution à l'étude de la réaction de Frei (Soc. Dermat. et Syph., juillet 1935).